

心交感神経系の心房及び心室に対する作用の検討（ 交感神経持続刺激における心拍数及び心房収縮力、 心室収縮力の反応の相違と心房と心室におけるレ セプター局在を中心として）

著者	杉 正文
号	2665
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21056

氏 名（本籍）すぎまさふみ
杉 正 文

学 位 の 種 類博士（医学）

学 位 記 番 号医第26号

学位授与年月日平成6年2月23日

学位授与の条件学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴昭和60年3月26日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目心交感神經系の心房及び心室に對する作用の検討
（交感神經持続刺激における心拍数及び心房収縮
力，心室収縮力の反応の相違と心房と心室におけ
る β レセプター局在を中心として）

（主 査）

論 文 審 査 委 員教授白土邦男教授西山明徳

教授平則夫

論 文 内 容 要 旨

心交感神経は左右心房及び心室に分布し、右交感神経は主に右房、右室及び左室前面に分布し左交感神経は主に左房、左室側面及び後面に分布している。また右交感神経を最大電気刺激すると、心拍数、心房及び心室収縮力は直ちに最大に達しその後心拍数は維持されるが心房及び心室収縮力は次第に減少し、その減衰率が異なる事が報告されている。本研究では左右交感神経を各々最大電気刺激し神経支配の左右差と心拍数及び心収縮力の反応について検討した。また交感神経は心房に密に分布し、一方、交感神経の受容体の一つである β レセプターは心室に多く分布すると報告されている。本研究では心筋内の神経及び血管の周囲の β レセプターの分布の差に関して心房と心室で検討した。

【方 法】

神経刺激実験：12頭の雑種成犬を2つのグループに分けペントバルビタールにて麻酔後、両側迷走神経を頸部にて切離し、A群(n=6)では右側開胸し右星状神経節を露出して銀製電極を装着し10Hz、10V、1 msecの条件にて1時間最大電気刺激を行い心拍数、右房収縮力、左室収縮力を測定した。B群(n=6)では左側開胸し左星状神経節刺激を同条件で1時間行い心拍数、左房収縮力、左室収縮力を測定した。心房収縮力は心耳先端を小切開しラテックスバルーンを挿入し、約1～2 mlの生理食塩水で満たし、バルーン内圧の1次微分最大値を指標として用いた。左室収縮力は左室圧1次微分最大値を指標として用いた。刺激終了後両群ともドブタミン持続注入(15 μ g/kg/min)を1次間行い各値を測定した。

β 受容体局在実験：C群(n=5)ではペントバルビタールにて麻酔後直ちに心臓を取りだし左房及び左室の連続切片を作成し、その切片を用いてオートラジオグラフィーにて β レセプターを測定、また、隣接切片を用いて蛍光染色法により交感神経を染色し、両者の画像をコダック社フォトCDシステムを介してアップル社製マッキントッシュコンピューターにて画像合成をし、血管周囲と神経周囲の β レセプターの grain 数を測定した。オートラジオグラフィー法は50pMの¹²⁵I-Iodocyanopindololを用い1時間、37°Cでincubation後、乳剤を塗布し4°Cにて96時間感光後、現像定着し、暗視野顕微鏡にて β レセプターの画像を撮影した。また、同切片をヘマトキシリン染色し血管を同定した。なおバックグラウンドはpropranololを加えて同様の方法にて求めた。また蛍光染色法は2%のglyoxylic acidにて交感神経内のノルエピネフリンをfluorescent 2-carboxymethyl-dihydroisoquinoline derivativesに変化させ、水銀を光源とした蛍光顕微鏡でBVフィルターを通して交感神経の画像を撮像した。

【結 果】

A 群及び B 群とも心拍数は維持されたが心房収縮力、左室収縮力は有意に減少し、3 者間には有意な差があった。なお A 群の方が心拍数は有意に高値に維持された。ドブタミン持続注入時にはこれら 3 者はともに維持され減少を示さなかった。C 群では左房においては β レセプターが神経周囲に有意に多く左室においては血管周囲に有意に多いことが観察された。また左房と左室において神経周囲の β レセプター数には有意な差がなかった。

【考 察】

心交感神経は右側刺激及び左側刺激でも心拍数、心房収縮力、心室収縮力の順に維持する能力が高いと考えられ、心拍数に関しては右交感神経が有意に関与していると考えられた。一方 β レセプターの分布は心房においては神経周囲により多く分布し、神経の疎な心室においては血管周囲により多く分布していた。心交感神経の分布密度の差ばかりでなく、 β レセプター分布の相違も心拍数及び収縮力の維持の差の一因である可能性が推測された。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、1) 心拍数及び心房、心室の収縮力調節に心交感神経がどのように関与しているかを検討し、2) 心拍数、心房収縮力、心室収縮力の調節機能の差から、心室と心房におけるカテコラミンレセプターの局在の差をオートラジオグラフィーとコンピューターによる画像解析を用いて検討した論文である。

心交感神経を持続刺激すると、心拍数は60分間一定に近い値に維持されるが、バルーンを心耳に挿入し、その内圧変化を一次微分して得られた心房 dP/dt は60分後に刺激前値の約75%に、さらに左室 dP/dt は刺激前値の約60%に漸減した。これらの変化の差は交感神経末端で再吸収されないドブタミンの持続投与では観察されず、心拍数、心房 dP/dt 、心室 dP/dt とも投与開始前とほぼ同じ値に維持された。この関係は交感神経刺激とドブタミン投与の順序を変えても同様であった。

心房収縮力と心室収縮力の交感神経刺激に対する反応の差の原因として、交感神経線維の分布が心室よりも心房に密なことがあげられる。しかし、一方では心臓のカテコラミンレセプターである β レセプターは心房よりも心室に多く分布することが報告されている。そこで筆者は、犬の心房筋と心室筋の切片を用い、グリオキシル酸を用いた蛍光染色法でノルエピネフリンを含有する線維を染色し、一方でその隣接切片に ^{125}I ヨードシアノピンドロールを用いたオートラジオグラフィー法で β レセプターを暗視野顕微鏡で点状に観察し、元来の組織像の三つの画像をマッキントッシュコンピューターを用いてデジタル化して取り込み、コンピューター上であらかじめ設定していたマーカーを指標として重ね合わせ、交感神経線維に近接した観察域での β レセプターの分布密度とその他の観察域での β レセプターの分布密度を比較した。その結果、心房では β レセプターの分布は交感神経線維近傍に多かったのに対し、心室では神経繊維以外の血管などの周囲の β レセプターの分布が多いことが示された。

右心房の収縮力、心拍数、左心室の収縮力の交感神経持続刺激に対する反応は古山らが報告しているが、心臓の左右心房と左室の収縮力の交感神経刺激に対する反応を比較し、持続的なカテコラミン類の投与に対する反応の差を検討した報告はない。また、オートラジオグラフィーと蛍光染色法を用いて直視的に心筋内の β レセプターの局在を検討した報告はなく、着想、方法とも独創的なものである。さらに、心筋内の β レセプターの局在の差を、in vivo の交感神経刺激に対する反応の差異と結びつけ、その因果関係について考察した点も独創的であり、本論文は充分学位に値すると思われた。